

THESIS

MUNICH

1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
350 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

HÄUFIGKEIT UND BEDEUTUNG
PATHOLOGISCHER SCHWANGERSCHAFTSVERLÄUFE
BEI PRÄDIABETIKERINNEN

Ingrid Kempe

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

HÄUFIGKEIT UND BEDEUTUNG
PATHOLOGISCHER SCHWANGERSCHAFTSVERLÄUFE
BEI PRÄDIABETIKERINNEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ingrid Kempe
aus Sofia

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Priv. -Doz. Dr. H. MEHNERT
Korreferent:	Prof. Dr. W. SEITZ
Dekan:	Prof. Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 8.3.1966

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

II. PATIENTENGUT UND METHODIK DER BEFRAGUNG

III. ERGEBNISSE

IV. DISKUSSION

1. Besprechung des vorliegenden Schrifttums
2. Diskussion der eigenen Ergebnisse

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. LITERATURVERZEICHNIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. EINLEITUNG

In den vergangenen Jahren richtete sich das Interesse der Diabetesforschung auch auf die sog. "prädiabetische Phase", d.h. jenen Abschnitt im Leben eines Diabetikers, der von der Konzeption bis zur ersten erfassbaren pathologischen Abweichung im Kohlenhydratstoffwechsel reicht.

Während man also gemäß dieser Definition den Prädiabetiker nicht mit Hilfe von Veränderungen des Blutzuckers diagnostizieren kann, bestehen dennoch in diesem Zeitraum häufig bereits andere pathologische Veränderungen im Organismus des Prädiabetikers. In diesem Zusammenhang seien erwähnt:

erste Veränderungen an den Kapillaren verschiedener Gewebe, die Erhöhung des Seruminsulinspiegels sowie pathologische Schwangerschaftsverläufe.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll sein, auf Grund der Literatur und mit Hilfe der Ergebnisse eigener Untersuchungen zur Häufigkeit und zum diagnostischen Wert pathologischer Schwangerschaftsverläufe in der Phase des Prädiabetes Stellung zu nehmen.

Zu diesem Zweck sollen Literaturberichte über die verschiedenen in dieser Phase auftretenden Fruchtschäden und Totgeburten sowie die Übergewichtigkeit der Neugeborenen prädiabetischer Eltern ausgewertet und mit den Ergebnis von Befragungen verglichen werden, die an dem großen Patientengut der Medizinischen Universitätspoliklinik München bei diabetischen und nichtdiabetischen Patientinnen und Patienten durchgeführt werden sollen. Insbesondere sollte Wert darauf gelegt werden festzustellen, ob sich bei den Neugeborenen dann vermehrt Schäden bzw. eine Übergewichtigkeit feststellen ließ, wenn die jetzt diabetische

Mutter oder der diabetische Vater zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes noch keine Kohlenhydratstoffwechselstörung aufwiesen, mit anderen Worten also "prädiabetisch" waren.

II. PATIENTENGUT UND METHODIK DER BEFRAGUNG

Aus der Kartei der Diabetikerambulanz der Medizin. Poliklinik der Universität München wurden 433 Krankengeschichten von Diabetikerinnen herausgesucht, von denen 31 wegen unvollständiger Angaben nicht auszuwerten waren. Ferner kamen 48 Krankengeschichten in Wegfall, da diese Patientinnen niemals schwanger gewesen waren. Es bleiben also 354 Krankengeschichten zur Auswertung übrig.

Bei diesen restlichen 354 Frauen fanden sich vor der Manifestation des Diabetes

818 Schwangerschaften mit 606 normalen Geburten,

187 Fehlgeburten (22,8 %)

sowie 25 Totgeburten (3 %).

Weiterhin wurden 385 männlichen Zuckerkranken brieflich auf einem vorgedruckten Beiblatt folgende Fragen zur Beantwortung vorgelegt:

1. Wieviele normal verlaufende Schwangerschaften hatte Ihre Ehefrau?
Geburtsgewicht Ihrer Kinder?
Geburtsjahr?
2. Wieviele Fehlgeburten hatte Ihre Ehefrau?
Wann?
3. Zahl der Kinder mit Mißbildungen?
In welchem Jahr geboren?
Art der Mißbildung?
4. Eventuell bestehender Diabetes der Ehefrau oder Blutsverwandter?
5. Briefedere Bemerkungen (Frühgeburten usw.)

70 Briefe wurden nicht beantwortet, in 78 Fällen verliefen die Ehen mit stoffwechselgesunden Frauen ohne Schwangerschaften, die restlichen 199 Diabetiker gaben für die Zeit bis zur Diagnosestellung des Diabetes

441 Schwangerschaften mit 391 normalen Geburten,
44 Fehlgeburten und
6 Totgeburten an.

Die nichtdiabetischen Vergleichspersonen entstammen anderen Ambulanzen der Medizinischen Poliklinik d. Universität München. Es wurden etwa gleichaltrige Patientinnen und Patienten ohne Diabetes und ohne erkennbare diabetische Vorbelastung in der eigenen oder der Familienanamnese in gleicher Weise wie die diabetischen Männer brieflich befragt.

Der an die diabetischen Männer gerichtete Brief hatte folgenden Wortlaut:

Sehr geehrte (r) Frau/Herr

Bitte erlauben Sie uns, daß wir mit einigen Fragen an Sie herantreten, die für uns von wissenschaftlichem Interesse sind und somit letztlich auch dem Wohle der Patienten dienen. Wie Sie sich vorstellen können, ist die rechtzeitige Erkennung der Zuckerkrankheit von entscheidender Wichtigkeit für eine zweckmäßige und richtige Behandlung. Als Hinweis dafür, daß bei einer Frau oder einem Mann diese Erkrankung vorliegt, oder sich später entwickeln wird, kann mitunter das Geburtsgewicht der Kinder dienen. Wir wollen mit Hilfe unserer großen Patientenzahl feststellen, ob dieser Befund wirklich von Wichtigkeit ist.

Aus diesen Gründen wären wir Ihnen für die Beantwortung der auf dem Beiblatt festgehaltenen 4 Fragen sehr dankbar. Daß die Vertraulichkeit Ihrer Angaben durch das ärztliche Berufsgeheimnis gewährleistet ist, ist selbstverständlich.

Bitte schicken Sie das Beiblatt in dem beiliegenden Freiumschlag an uns zurück, wobei wir Sie um eine möglichst vollständige Ausfüllung bitten. Sollten Sie nur wenige oder auch gar keine Angaben machen können, so bitten wir Sie dennoch ebenfalls um die Rücksendung des Beiblattes.

Mit freundlichen Grüßen

Ihr sehr ergebener

Der an die nichtdiabetischen Männer und Frauen gerichtete Brief hatte den gleichen Wortlaut wie das an die diabetischen Männer gerichtete Schreiben. Es wurde lediglich ein Satz folgenden Inhaltes hinzugefügt: "Auch für die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes, der keinerlei Anhalt für das Vorliegen einer Zuckerkrankheit gibt, ist diese Befragung von Interesse."

Dem Brief an die diabetischen Männer und die nichtdiabetischen Personen wurde ein Blatt folgenden Inhaltes beigelegt:

Beiblatt

Betrifft: Patient (in)

G e b u r t e n:

1. normale Geburten

<u>Geburtsgewicht des Kindes</u>	<u>Geburtsjahr</u>
a)	
b)	
c)	
d)	
e)	
f)	
g)	
h)	
i)	
k)	

2. Fehlgeburten

Zahl: in welchem Jahr:

3. Kinder mit Mißbildungen

Zahl: in welchem Jahr:

Art der Mißbildungen:

4. a) mein(e) Frau/Mann ist zuckerkrank: ja/nein
 b) Blutsverwandte sind zuckerkrank: ja/nein

Besondere Bemerkungen: (evtl. Frühgeburten o. ä.)

III. ERGEBNISSE

1. Bei 354 prädiabetischen Frauen mit 606 normalen Geburten fand sich ein mittleres Geburtsgewicht von $3748 \pm 26,4$ g. Dieser Wert liegt signifikant ($p < 0,001$) über der Kontrollgruppe mit $3334 \pm 41,9$ g. Dabei liegen bei den Prädiabetikerinnen 19,8 % der Neugeborengewichte über 4500 g (Vergleichsgruppe 5 %).

Im Gegensatz dazu zeigten die mittleren Geburtsgewichte der Kinder prädiabetischer Väter mit $3460 \pm 34,3$ g im Vergleich zur Kontrollgruppe mit $3474 \pm 63,3$ g statistisch gleiche Werte ($p > 0,80$). Dementsprechend lagen nur 8,1 % der Geburtsgewichte über 4500 g (Vergleichsgruppe 7 %).

Aus den Jahresangaben läßt sich ersehen, daß bei prädiabetischen Frauen die Tendenz zur Geburt übergewichtiger Kinder bis etwa 5 Jahrzehnte vor der klinischen Diagnose des Diabetes zurückzuverfolgen ist.

2. Das Vorkommen von Fehlgeburten gaben prädiabetische Mütter mit 22,8 % (Kontrollwert 14,5 %) und prädiabetische Väter mit 9 % (Kontrollwert 6,6 %) an.

3. Der Anteil der Mißbildungen liegt bei prädiabetischen Eltern unter 1 %, bei den Vergleichspersonen bei 1,6 %. Dabei handelt es sich hauptsächlich um Herzfehler, Skelettdefekte und Mongoloidismus. Auf die Problematik dieser Befragung wird in der Diskussion eingegangen.

4. Frühgeburten treten bei prädiabetischen Müttern in 3 % (nichtdiabetische Mütter 0,8 %) und bei den prädiabetischen Vätern in 2,5 % (nichtdiabetische Väter 0 %) auf.

5. Totgeburten bzw. Tod des Kindes unmittelbar nach der Geburt wurden von Prädiabetikerinnen in 3 % (Kontrollgruppe 0,8 %) und von Prä-

diabetikern in 1,3 % (Kontrollgruppe 0 %) angegeben.

Zusammengefaßt sind alle genannten Zahlen aus der Abbildung und den Tabellen 1 a und b und 2 zu ersehen.

Geburtsgewicht der Kinder von Prädiabetikern und Prädiabetikerinnen sowie von männlichen und weiblichen nichtdiabetischen Vergleichspersonen nach katanestischen Angaben

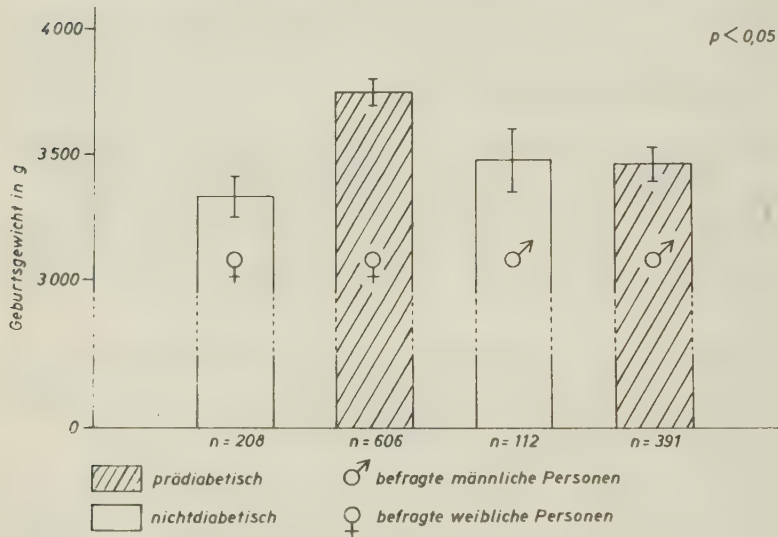


ABBILDUNG 1

Personenkreis	Kinder- zahl	mittleres Geb. gewicht
Prädiabetiker ♀	606	3748 $\pm$ 26,4 g
Kontrollpers. ♀	208	3334 $\pm$ 41,9 g
Prädiabetiker ♂	391	3460 $\pm$ 34,3 g
Kontrollpers. ♂	112	3474 $\pm$ 63,3 g

TABELLE 1a

	Prädiabe- tikerinnen	Prädiabe- tiker	Nichtdiabe- tikerinnen	Nichtdia- betiker ♂
Prädiabetiker ♀		$p < 0,001$	$p < 0,001$	- +)
Prädiabetiker ♂	$p < 0,001$		- +)	$p > 0,80$
Nichtdiabetiker ♀	$p < 0,001$	- +)		$p < 0,07$
Nichtdiabetiker ♂	- +)	$p > 0,80$	$p < 0,07$	

+) Signifikanz nicht berechnet, da für die Fragestellung der Arbeit ohne Interesse

TABELLE 1 b

Statistische Auswertung der Differenzen von Neugeborenengewichten
(Kinder prädiabetischer und nichtdiabetischer Personen)

	Prädiabe- tikerinnen	Kontr. pers. ♀	Prädiabe- tiker	Kontr. pers. ♂
Geb. Gew. 4000-4499 g in %	20,1	11,8	13,5	18,0
Geb. Gew. über 4500 g in %	19,8	5,0	8,1	7,0
Fehlgeburten in %	22,8	14,5	9,0	6,6
Frühgeburten in %	3,0	0,8	2,5	0
Mißbildungen in %	0,1	1,6	0,9	1,6
perinat. Mort. in %	3,0	0,8	1,3	0

TABELLE 2

IV. DISKUSSION

1. Besprechung des vorliegenden Schrifttums

Die Erkenntnisse der letzten Jahre haben gezeigt, daß der Diabetes mellitus mit seinen klassischen Symptomen der Hyperglykämie und Glukosurie und deren Begleiterscheinungen bereits als Spätmanifestation einer lange bestehenden Stoffwechselstörung aufzufassen ist (1). Eine Reihe von typischen Komplikationen des Diabetes treten bereits in dieser sog. prädiabetischen Phase, d.h. vor der erfassbaren pathologischen Abweichung der Kohlenhydrattoleranz auf.

Voraussetzung für die Zuckerkrankheit und natürlich auch für den Prädiabetes ist dabei das Vorhandensein der diabetischen Erbanlage (2). In zwei seltenen Fällen kann allein davon ausgehend mit großer Sicherheit ein Prädiabetes angenommen werden; erkrankt von eineiigen Zwillingen der eine Zwilling an Diabetes, darf der andere mit Sicherheit als prädiabetisch bezeichnet werden. Dies gilt -allerdings mit gewissen Einschränkungen- auch für Kinder, deren beide Eltern diabetisch sind (3).

Exakt diagnostisch erfassbar ist der Prädiabetes gegenwärtig noch nicht. Er läßt sich aber unter anderem aus typischen Veränderungen des Schwangerschaftsablaufes und der fetalen Entwicklung, wie sie in ähnlicher Weise beim manifesten Diabetes gefunden werden, vermuten. Begründet sind diese Veränderungen nach Jackson (4) in dem temporären diabetogenen Effekt der Schwangerschaft bei prädiabetischen Frauen und solchen mit einem manifesten Diabetes.

So ist vor allem infolge der gesteigerten Glucocorticoidproduktion das inkretorische Pankreas vermehrt belastet (5). Nach der zunächst gesteigerten Insulinausschüttung kann es schließlich zur Inselinsuffizienz

und Dekompensation der B-Zellen kommen (6, 7).

Conn und Fajans nennen den Zeitraum von der Geburt bis zu dieser Dekompensation die dynamisch diabetogene Periode (8).

Für eine prädiabetische Anamnese sind klinisch nachweisbare Krankheitssymptome bei der Mutter und vor allem Veränderungen bei der Frucht charakteristisch:

Kinder mit einem Geburtsgewicht über 4500 g,
Totgeburten und Frühgeburten ungeklärter Genese,
Mißbildungen der Neugeborenen, Früh- und Spätgestosen,
Hydramnion, objektiv nachweisbare sonstige endokrine Störungen
(9, 10).

Das bedeutsamste Merkmal ist die Übergewichtigkeit der Neugeborenen bei manifest diabetischen, latent diabetischen und auch prädiabetischen Müttern, wie von verschiedenen Autoren bestätigt wurde (11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19). Diese Tendenz zeigt sich bereits mehrere Jahrzehnte vor der Erfassung des Diabetes (20, 21, 22), wobei die Zahl der überschweren Kinder umso größer werden soll, je näher die Schwangerschaft dem Zeitpunkt der Diabetesdiagnose ist (17, 21, 23, 24). Die Untersuchungen von Jackson (25), Malins und FitzGerald (26) bestätigten diese Beobachtung allerdings nicht.

Die Veranlagung zu übergewichtigen Kindern bei Männern, die später einen Diabetes entwickeln, stellte zunächst Jackson fest (27, 14). Er nahm an, daß der Riesenwuchs zum Teil auf einer mit der Diabetesanlage gekoppelten vererbten Konstitution beruht. Zum gleichen Ergebnis kamen Pirart (28), Kellock (29), Siegeler und Siegeler (30). Diese Verfasser stellten daraufhin genetische Einflüsse als ursächliche Faktoren für die gestörte kindliche Entwicklung heraus. Gegen eine vorwiegend genetische Ätiologie sprechen andere Statistiken, die im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Gewichtsunterschiede der Neugeborenen prädiabetischer Väter und stoffwechselgesunder Mütter zeigen (26, 31, 32) und

außerdem die Tatsache, daß keinerlei Einheitlichkeit in den Bildungsfehlern bei Kindern diabetischer Mütter beobachtet wird (33). Interessante tierexperimentelle Ergebnisse zeigen bei Würfen prädiabetischer weiblicher Ratten 2 Abnormitäten; nämlich 6-8 % Gewichtszunahme sowie Änderung des Geschlechtsverhältnisses mit Überwiegen der Weibchen. Diese Störungen wurden nicht beobachtet bei Würfen mit prädiabetischen oder diabetischen Vätertieren (34).

Letztere Ergebnisse weisen auf die Bedeutung des mütterlichen intrauterinen Milieus hin, das vor allem für die Störungen der kindlichen Entwicklung verantwortlich zu sein scheint.

Dabei dürfte die mütterliche Zuckermast als entscheidende Ursache der Übergröße (35, 36, 37) unwahrscheinlich sein, da ja die Symptome bereits Jahrzehnte vor der Erkennung des Diabetes auftreten.

Als weitere Gründe für die fetale Störung, die auch als Embryopathia diabetica bezeichnet wird, werden hypoglykämische Zustände, wie sie auch in der prädiabetischen Phase auftreten, diskutiert (38, 39, 40). Priscilla White (41) sieht wieder die hormonelle Gleichgewichtsstörung der Mutter als im Vordergrund stehend an. Sie stellte wie Smith und Smith eine herabgesetzte Oestrogen- und Progesteronausscheidung bei gleichzeitiger Erhöhung der Choriongonadotropine fest (42). Die meisten Verfasser sehen im Zusammenhang mit dem veränderten Verhältnis des Insulins zu seinen Antagonisten in der gesteigerten Produktion von HVL-Hormonen einen wesentlichen Faktor (43, 44, 45, 46).

Young (47), Katsch (48) und Heller (49) betonen besonders die Wirkung des Wachstumshormones, während Bomskow (69) die Vermehrung des thymotropen Hormones beschreibt. Auch den NNR-Hormonen soll ursächliche Bedeutung zukommen (50, 51, 46). Bei Verabreichung von ACTH oder Cortisongaben an Kaninchen hatten diese Tiere übergewichtige Feten (52).

Zusätzlich machte Carrington et al. (46) eine erhöhte Bildung von Corticotropin in der Placenta für die Veränderungen der Feten verantwortlich.

Neben der Übergewichtigkeit ist ein weiterer wesentlicher Hinweis auf das Bestehen eines Prädiabetes in dem Tod eines Neugeborenen kurz vor oder nach der Entbindung zu sehen, ohne daß eine anderweitige Erklärung dafür vorliegt (26). Auch hier besteht in der beschriebenen Häufigkeit eine große Varianz. In der Mehrzahl wird eine deutliche Erhöhung angegeben. Jackson (14, 20) berichtete von 30 % Graviden in der prädiabetischen Phase mit Totgeburten oder Tod des Neugeborenen in den ersten 48 Stunden. Dabei reicht die erhöhte Totgeburtenrate -15 % bei prädiabetischen Frauen- viele Jahre zurück, konnte aber nicht für diabetische und prädiabetische Väter nachgewiesen werden. Hier betrug die Zahl der Totgeburten weniger als 3 % und glich der Kontrollserie. Herre (53) sah eine perinatale Mortalität der Kinder prädiabetischer Mütter von 13,8 % zu 3,4 % der Kontrollserie. Fischer und Moloshok (54) gaben 8,5 % Totgeburten und 4,4 % Neugeborenensterblichkeit an. Kade und Dietel (15) fanden mit 25 % Totgeburten einen sehr hohen Wert. Bei diesen und anderen Autoren, deren Angaben z. T. mehr als 1 Jahrzehnt zurückliegen, sind abweichende Zahlen besonders dadurch zu erklären, daß damals unter der Definition des Prädiabetes fast vorwiegend Fälle mit einem latenten Diabetes erfaßt wurden. Dagegen gab Barnes (55) eine perinatale Mortalität bei Neugeborenen von Prädiabetikern von 1,5 % an. Szinnyai und Hunka (56) fanden keinen Unterschied zur Vergleichsgruppe. Malins und FitzGerald (26) unterschieden 2 Perioden; in den 5 Jahren vor der Manifestation des Diabetes sahen sie 13,8 % Totgeburten, der Zeitabschnitt vorher zeigte die gleichen Ergebnisse wie die Kontrollserie.

Auch Fehlgeburten wurden in sehr unterschiedlicher Häufigkeit beobachtet. Kade und Dietel (15) stellten sie in der Zeit vor der Manifestation des Diabetes in 22 % fest, Fischer und Moloshok (54) in 15,4 %, Hagbart (23) nur in 8,1 %.

Die Frühgeburtenfrequenz wurde von Moss und Mulholland (16) mit

6,7 % angegeben, Szinnyai und Hunka fanden die Frühgeburtenzahl bei Prädiabetikerinnen gegenüber Vergleichspersonen nicht erhöht (56).

In welchem Maße die Mißbildungen bei Kindern prädiabetischer Eltern einen Anhaltspunkt geben können, scheint noch zweifelhaft zu sein.

Hagbart (57) sah bei prädiabetischen Frauen eine Mißbildungsfrequenz von 4 % gegenüber 1,7 % bei gesunden Frauen. Mestwerdt (68) selbst gibt 10 % Mißbildungen an, betont aber, daß von anderer Seite der Verdacht geäußert wurde, daß die Mißbildungshäufigkeit bei echtem Diabetes auf einer Insulinüberdosierung beruhe. Werte von Kade und Dietel mit 0,5 % (15) und Moss und Mulholland (16), die keinen Unterschied zur Kontrollgruppe sehen konnten, scheinen das zu bestätigen.

Als weitere ungünstige Momente, die eine Schwangerschaft auch in der prädiabetischen Phase betreffen können, werden Hydramnien (58) und Toxikosen (15, 28) angegeben. Dietel (11) sah in 6,3 % eine Toxikose.

Rein äußerlich zeichnen sich die übergewichtigen Neugeborenen diabetischer und prädiabetischer Mütter häufig durch ein pastöses Aussehen, eine rötlich-violette Farbe, einaufgedunsenes Gesicht und einen dicken Bauch aus (59). Jackson bezeichnete dieses Aussehen als cushingoid (14).

Trotz ihrer Größe und ihres Gewichtes sind diese Kinder funktionell unreif -Mestwerdt prägte den Begriff der "trägerischen Reife" (60)- und neigen zu Atemstörungen, Kreislaufschwäche, Trinkschwierigkeiten und Infekten.

Pathologisch-anatomische Veränderungen, die bei perinatal verstorbenen Kindern gefunden wurden, betreffen vor allem das Inselorgan im Sinne einer Inselhyperplasie und auch Zunahme der Zahl der Inseln, wobei vorwiegend eine Vermehrung der insulinproduzierenden B-Zellen zu beobachten ist (61, 62, 63, 64, 65, 46). Dieser Befund ist nach Jackson so typisch, daß mit 90%iger Wahrscheinlichkeit ein Prädiabetes der Mutter diagnostiziert werden kann, wenn keine Erythroblastose

vorgelegen hat. Außerdem findet sich häufig eine allgemeine Visceromegalie, besonders eine Herz- und Lebervergrößerung (59).

Wie in der Einleitung erwähnt, zeigten unabhängig von einer Schwangerschaft Untersuchungen an Prädiabetikerinnen bereits die für einen Diabetes typischen ersten Gefäßveränderungen:

Veränderungen an den Augengefäßen, morphologische Veränderungen an den Basalmembranen der Bowmann'schen Kapsel und an den glomerulären Kapillaren des proximalen und distalen Tubulusabschnittes (66). Eine Untersuchung der Seruminsulinwirkung bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern (67) erwies, daß sich Prädiabetiker von manifest erkrankten Diabetikern durch einen höheren Seruminsulinspiegel unterscheiden, der es wahrscheinlich ermöglicht, den Stoffwechsel noch voll zu kompensieren.

2. Diskussion der eigenen Ergebnisse

Gegen unser Vorgehen bei der Befragung der diabetischen Personen kann der Einwand erhoben werden, daß die Patienten nicht mit Sicherheit über den Zeitpunkt der Manifestation ihrer Zuckerkrankheit Auskunft geben können. Es könnte also, mit anderen Worten, durchaus sein, daß die jetzt diabetischen Frauen doch bereits während einer früheren Schwangerschaft latent diabetisch oder leicht manifest diabetisch waren, ohne daß die Diagnose damals gestellt wurde. Diese Vermutung ließe sich stützen durch die Tatsache, daß in der Gesamtbevölkerung auf jeden bekannten Diabetiker ein weiterer Zuckerkranker kommt, der nichts von seiner Erkrankung weiß, womit ebenfalls eine größere Zahl von falschen Angaben unserer befragten Personen verständlich würde. Die Einwände, daß solche in Einzelfällen mit Sicherheit anzunehmenden falschen Angaben für die Gesamtauswertung eine Rolle spielen, wiegen jedoch nicht so stark wie die Argumente gegen diese Bedenken.

Zunächst einmal ist festzustellen, daß der zeitliche Abstand zwischen Schwangerschaft und Diabetes-Diagnose in der Mehrzahl der Fälle Jahrzehnte betrug. Damit wird ein Diabetes während der Schwangerschaft sehr unwahrscheinlich, da in den meisten Fällen mit einer endgültigen Diabetesmanifestation dann schon früher zu rechnen gewesen wäre. Auch ist darauf hinzuweisen, daß wir solche Ergebnisse von Frauen und Männern nach der Befragung eliminierten, bei denen auch nur der geringste Verdacht auf einen Diabetes während der Schwangerschaft bestand. Da wohl bei vielen Frauen während der Schwangerschaft ein- oder mehrmals Harnzuckeruntersuchungen durchgeführt wurden, wäre -besonders bei der niedrigen Nierenschwelle für Glucose in der Schwangerschaft- ein Diabetes kaum der Diagnose entgangen.

Unsere Ergebnisse erweisen, daß nur die Neugeborenen prädiabetischer Frauen ein signifikant höheres durchschnittliches Körpergewicht auf-

weisen (Abb. 1 u. Tab. 1 a und b). Außerdem zeigt sich, daß der Prozentsatz der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht über 4500 g mit fast 20 % (s. Tab. 2) 3-4 mal höher ist als in den 3 Vergleichsgruppen. Somit befinden wir uns im Gegensatz zu den Feststellungen von Jackson (27, 14), Pirart (28), Kellock (29), Siegeler und Siegeler (30), jedoch in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Malins und FitzGerald (26), Babbot, Rubin und Ginsberg (31) und P. White (32). Alle diese Autoren bedienten sich übrigens etwa des gleichen methodischen Vorgehens wie wir; deswegen sind die Differenzen in den Ergebnissen kaum verständlich. Wegen der besonders großen Zahl der von uns befragten diabetischen und nichtdiabetischen Personen glauben wir aber, die Streitfrage im Sinne der Befunde von Malins und FitzGerald, Babbot, Rubin und Ginsberg und P. White und im Sinne unserer eigenen Ergebnisse entschieden zu haben.

Von einer statistischen Sicherung unserer Ergebnisse im Hinblick auf die festgestellten Fehlgeburten, Frühgeburten, Mißbildungen und die perinatale Sterblichkeit haben wir abgesehen. Dies geschah weniger deswegen, weil sich womöglich keine signifikanten Unterschiede hätten errechnen lassen (es scheint eher das Gegenteil der Fall zu sein), sondern allein deswegen, weil die Angaben der brieflich befragten Männer und Frauen auf diese, beinahe die Intimsphäre berührenden Fragen nicht genügend zuverlässig sein dürften. Bei einem allgemeinen Überblick läßt sich aber feststellen (Tab. 2), daß der Prozentsatz der für die Prädiabetikerinnen zutreffenden Fehl- und Frühgeburten ebenso wie der Prozentsatz der perinatalen Mortalität deutlich höher ist als bei den nichtdiabetischen Kontrollpersonen beiderlei Geschlechtes. Lediglich bei der Mißbildungsrate, bei der ganz offensichtlich zu niedere Angaben gemacht worden sind, läßt sich dieses Verhalten nicht feststellen. Gerade hier dürften aber aus menschlich verständlichen Gründen die Angaben besonders ungenau sein.

Die Ergebnisse der Prädiabetiker nehmen hier gleichsam eine Mittel-

stellung ein: die befragten Patienten gaben zwar einen geringeren Prozentsatz an pathologischen Schwangerschaftsverläufen ihrer Ehefrauen an, als es für die Prädiabetiker immer ermittelt werden konnte; andererseits ist aber bei den Prädiabetikern hier der Prozentsatz deutlich höher als bei den nichtdiabetischen Kontrollpersonen. Inwieweit diese Feststellung, die ja eine Abweichung gegenüber den bei der Auswertung der Geburtsgewichte erhaltenen Ergebnisse erkennen läßt, signifikant und von Bedeutung ist, muß auf Grund der oben gebrachten Einwände bezweifelt werden. Immerhin wäre denkbar, daß die Vererbung der Tendenz zu pathologischen Schwangerschaftsverläufen nicht geschlechtsgebunden ist und sich grundsätzlich von jenen das Geburtsgewicht der Neugeborenen beeinflussenden Faktoren unterscheidet. Man kann sagen, daß für die gestörte fetale Entwicklung, besonders aber für die Ausprägung der Übergewichtigkeit der Neugeborenen, einfache genetische Faktoren, die durch Vater und Mutter weiter vererbt werden, wahrscheinlich nicht entscheidend sind. Man muß das Hauptaugenmerk vielmehr auf womöglich nur von der Mutter vererbte Faktoren oder aber auf das mütterliche intrauterine Milieu lenken. Da die fetalen Störungen und das Übergewicht der Neugeborenen bereits Jahrzehnte vor der Manifestation des Diabetes beobachtet werden können, verliert die mütterliche Zuckermast (35, 36, 37) als Erklärungsmöglichkeit an Bedeutung. Vielleicht sind hypoglykämische Zustände (38, 39, 40) der Mutter oder eine Störung des hormonellen Gleichgewichtes (41) für alle bereits bei der prädiabetischen Schwangeren beobachteten typischen Störungen verantwortlich.

Demnach gilt es, dieses Stoffwechselgeschehen weiter aufzuklären, um hier eventuell mit gezielter Substitution eine Annäherung an den normalen Stoffwechsel schaffen zu können. Andererseits bietet sich bei der Erkenntnis, daß nur bei der prädiabetischen Mutter, nicht aber bei dem prädiabetischen Vater bestimmte pathologische Befunde der Feten und Neugeborenen vermehrt auftreten, die Möglichkeit der Prophylaxe.

Diesbezüglich wurden von Oberdisse (68) als besonders wichtig herausgestellt: diätetische Maßnahmen, besonders um einer Fettsucht vorzubeugen, die Vermeidung von Infekten und eventuell die Verringerung der Zahl der Schwangerschaften, die ja zweifellos eine diabetogene Noxe darstellen.

Die Erkennung einer prädiabetischen Schwangeren bzw. einer prädiabetischen Mutter könnte aber auch für das von solchen Frauen geborene, mit der rezessiven Erbanlage belastete Kind prophylaktische Möglichkeiten ergeben. Diese bestehen in der Vermeidung einer Überfütterung und einer konsequenten Infektbekämpfung, um dem fast ausnahmslos schwer verlaufenden kindlichen oder jugendlichen Diabetes mit den daraus eventuell resultierenden Wachstumsstörungen, der Hepatomegalie und den vorzeitigen Gefäßkomplikationen vorzubeugen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit sollte auf Grund der vorhandenen Literatur und mit Hilfe der Ergebnisse eigener Untersuchungen zur Häufigkeit und zum diagnostischen Wert pathologischer Schwangerschaftsverläufe in der Phase des Prädiabetes Stellung nehmen. Insbesondere sollte festgestellt werden, ob Neugeborene vermehrt Schäden bzw. eine Übergewichtigkeit zeigen, wenn die jetzt diabetische Mutter oder der diabetische Vater zur Zeit der Geburt des Kindes noch keine Kohlenhydratstoffwechselstörung aufwiesen. Befragungen von jetzt diabetischen Frauen oder Männern und nichtdiabetischen Vergleichspersonen brachten folgendes Ergebnis:

606 Neugeborene von 354 Frauen, die später an einem Diabetes erkrankten, hatten ein signifikant höheres mittleres Geburtsgewicht im Vergleich zu den Kontrollgruppen, 19,8 % der Neugeborenen von Prädiabetikerinnen wogen über 4500 g, während der Prozentsatz bei nichtdiabetischen Frauen nur 5 betrug. Daß Männer in ihrer prädiabetischen Phase vermehrt übergewichtige Kinder zeugen, konnte nicht nachgewiesen werden. Das mittlere Geburtsgewicht der Kinder prädiabetischer Väter entsprach praktisch dem Kontrollwert. Durch diese Untersuchungen ist bewiesen, daß weder eine "Zuckermast" seitens der Mutter noch einfache genetische Faktoren, die sowohl vom Vater als auch von der Mutter weitervererbt werden, für die Übergewichtigkeit der Neugeborenen verantwortlich sind. Möglicherweise spielen nur von der Mutter vererbte Faktoren oder aber das mütterliche intrauterine Milieu durch hypoglykämische Zustände oder eine Störung des hormonellen Gleichgewichtes eine entscheidende Rolle. Aus den Jahresangaben läßt sich ersehen, daß bei prädiabetischen Frauen die Tendenz zur Geburt übergewichtiger Kinder bis etwa 5 Jahrzehnte vor der klinischen Diagnose des Diabetes zurückzuverfolgen ist.

Das Vorkommen von Fehlgeburten gaben prädiabetische Mütter mit 22,8 % (Kontrollwert 14,5 %) und prädiabetische Väter mit 9 % (Kontrollwert 6,6 %) an.

Frühgeburten traten bei prädiabetischen Müttern in 3 % (Kontrollwert 0,8 %) und bei den prädiabetischen Vätern in 2,5 % (Kontrollwert 0 %) auf.

Die perinatale Sterblichkeit der Kinder wurde von Prädiabetikerinnen mit 3 % (Kontrollgruppe 0,8 %) und von den Prädiabetikern mit 1,3 % (Kontrollgruppe 0 %) angegeben.

Der Anteil der Mißbildungen liegt bei prädiabetischen Eltern unter 1 %, bei den Vergleichspersonen bei 1,6 %. Auf die Problematik dieser Befragung wurde in der Diskussion eingegangen.

Herrn Prof. Dr. W. SEITZ danke ich, daß ich
an seiner Klinik arbeiten durfte.

Außerdem möchte ich Herrn Priv. Doz.
Dr. H. MEHNERT für die Überlassung des
Themas der Arbeit und die vielseitige Un-
terstützung meinen aufrichtigen Dank aus-
sprechen.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Sachsse B. Möglichkeiten und Grenzen d. Erkennung früh-
diabet. Zustände. Dtsch. Med. J. 14, 723-726
(1963)
- 2 Günther O. Zur Genetik d. Diab. mell.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 64, 563 (1958)
- 3 Mehnert H. Prädiabetes
Dtsch. Med. Wschr. 89 688, 691-692 (1964)
- 4 Jackson W. P. U. Is Pregnancy diabetogenic?
Lancet II 1369-1372 (1961)
- 5 Sachse B. Zur Differentialdiagnose v. Störungen d. Koh-
lenhydratstoffwechsels. Med. Klin. 58, 2 1712
(1963)
- 6 Fankhauser S. Pathophysiologie d. Diab. mell.
Schweiz. med. Wschr. 93 515-518 (1963)
- 7 Constam G. R. und Frühbehandlung und Frühdiagnose d. Diab. mell.
Hegglin R. Schweiz. med. Wschr. 94 1284-1287 (1964)
- 8 Conn J. W. and The prediabetic state.
Fajans St. S. Amer. J. Med. 31 839-850 (1961)
- 9 Oberdisse K., Die Erfassung prädiabet. Zust.
H. Blank und Klin. Wschr. 40 446-453 (1962)
K. A. Huber
- 10 Barnes P. H. Prediabetes and Pregnancy
Canad. med. Assn. J. 85 681-688 (1961)
- 11 Dietel H. Embryopathia diabetica. Arch. Gyn. 186
(Bd. d. 30. Verh. Dtsch. Ges. f. Gynäk. München
1954)
- 12 Dolff G. Spontangeburt eines 7500 g schweren Riesen-
kundes.
Geburtsh. u. Frauenhk. 14, 272 (1954)
- 13 Futscher P. H. and Hospital data on the birth of large infants to
Long W. jr. prediabetic women.
Bull. Johns Hopkins Hospital 94 128 (1954)
- 14 Jackson W. P. U. Concept of Diabetes
Lancet II 625-631 (1955)

- 15 Kade H. und H. Dietel Die Prognose d. Schwangerschaft b. prädiabet. u. diabet. Frauen.
Dtsch. Med. Wschr. 77 673-675 (1952)
- 16 Moss J. M. and Mulholland H. B. Diabetes und Pregnancy: with special reference to the prediabetic state.
Ann. Intern. Med. 34 678-691 (1951)
- 17 Patterson M. and Burnstein N. Diabetes and pregnancy.
Arch. Intern. Med. 34 390-401 (1949)
- 18 Weiland A. Untersuchungen über das Zusammentreffen von mütterlichem Prädiabetes und der Geburt über-schwerer Kinder.
Med. F. Diss. v. 5. 6. 61 Giessen
- 19 Wilkerson H. L. G. and Remeis Q. R. Studies of abnormal carbohydrate metabolism in Pregnancy
Diabetes 6 324-329 (1957)
- 20 Jackson W. P. U. Studies in prediabetes.
Brit. Med. J. 2 690-696 (1952)
- 21 Gilbert J. A. L. and D. M. Dunlop Diabetic feritity, Maternal mortality and foetal loss rate.
Brit. Med. J. 1 48-51 (1949)
- 22 Allen E. The glucosurias of pregnancy
Amer. J. Obstet. Gynec. 38 982-92 (1939)
- 23 Hagbard L. The prediabetic period from an obstetric point of view.
Acta obstet. Gyn. Scand. 37 497-518 (1958)
- 24 Bendfeld A. E. und F. Bertram Therapie b. Diabetes u. Schwangerschaft
Therapie d. Gegenwart 1, 1-6 (1955)
- 25 Jackson W. P. U. Prediabetes - a survey.
S. Afr. J. Lab. clin. Med. 6 127-57 (1960)
- 26 Malins J. M. and M. G. FitzGerald Childbearing Prior to Recognition of Diabetes. Recollected Birth Weights and Stillbirth Rate in Babies Born to Tarents who Developed Diab.
Diabetes 14 175-178 (1965)
- 27 Jackson W. P. U. The prediabetic syndrom. Large Babies and the prediabetic Father.
J. Clin. Endocrin. 14 177-83 (1954)
- 28 Pirart J. The so-Called prediabetic syndrom of pregnancy
Acta endocrin. scand. 20 192 (1955)

- 29 Kellock T.D. Birth weight of children of diabetic fathers.
Lancet I 1252-54 (1961)
- 30 Siegeler K. und H.J. Siegeler Geburtsgewicht und -länge der Kinder b. väterlichem Diabetes und Prädiabetes.
Med. Welt 2 2693 (1960)
- 31 Babbot D., A. Rubin and S.J. Ginsberg The reproductive characteristics of diabetic men, Diabetes 7 33-35 (1958)
- 32 White P. Childhood Diabetes: its course and influence on the second and thord generation.
Diabetes 9 345 (1960)
- 33 Worm M. Diabetes mell. und Schwangerschaft.
Akad. Verlag Berlin Jg. 1958 Nr. 2
- 34 Foglia V.G., R.F. Borghelli, R.A. Chieri, E.L. Fernandez-Collazo, I. Spindler and O. Wesely Sexual Disturbances in the Diabetic Rat.
Diabetes 3 231-237 (1963)
- 35 Holzbach E. Die Blutzuckerkurve einer pankreasdiabet. Schwangeren.
Zbl. Gyn. 50, 2610-2613 (1926)
- 36 Holzbach E. Diabetes u. Schwangerschaft, hier bes. d. hormon. Beziehungen zwischen Mutter und Kind.
Zbl. Gyn. 53 641 (1929)
- 37 Pedersen J. and Osler M. Hyperglykämia as the cause of charecteristic features of the foetus and newborn of diabetic mothers.
Dan. med. Bull. 8 78-83 (1961)
- 38 Mayer J.B. Die Embryopathia diabetika
Zschr. Kinderhk. 71 183 (1952)
- 39 Maddox K. III. Kongr. d. Int. Diab. Federation Düsseldorf 58
Diab. Mell. Georg Thieme-Verlag Stuttg. 1959
565-568
- 40 Katsch G. Über die praediab. Phase d. Zuckerkrankheit
Dtsch. Med. Wschr. 1331 (1950)
- 41 White P. Pregnancy complicating Diabetes
Amer. J. Obstet. Gynec. 64 402 (1953)

- 42 van Smith G. and C. W. Smith Observation concerning the Metabolism of Oestrogens in Women.
Amer.J. Obstet. Gynec. 36 769 (1938)
- 43 Nixon W.C.W. Psychosomatic preparation for childbirth
Proc. Roy. Soc. Med. 47, 385-387, 1954
- 44 Hörmann G. Schwangerschaft und Geburtsleitung bei Diab. mell.
Dtsch. med. Wschr. 75 1741-1744 (1950)
- 45 Barns H.H.F. and M.E. Morgans Conduct of Pregnancy complicated by Diab. mell.
Brit. Med. J. 1:1058 (1952)
- 46 Carrington E.R., H.S. Reardon and Ch. R. Shumann Recognition a Management of Problems associated with Prediabetes during Pregnancy
J. Amer. Med. Ass. 166 245 (1958)
- 47 Young F.G. Metabolism in experimental Diabetes mell.
Lancet, London 255: 955 (1948)
- 48 Katsch G. Schwangerschaft als Belastungsprobe f. Diabetikerinnen.
Zbl. Gynäk. 72 1756-1764 (1950)
- 49 Heller L. Das Schicksal der Kinder diabet. Mütter
Arch. Gynäk. 193 (1957)
- 50 Bartelheimer H. Extrainsuläre hormonale Regulation i. diab. Stoffwechsel.
Erg. inn. Med. 59 (1940) 595
- 51 Hoet J.P. Prädiabetes und foetale Pathologie
Hormoner (Uppsala) 21, 13-24 (1957)
- 52 Hoet J.P. und L. Brasseur Le metabolisme des glucides an course de la gestation
Ann. Endocrin. 15: 26-45 (1954)
- 53 Herre H.D. Die Anwendung des Prednison-Gluosurie-Tests in der Geburtshilfe zur Erkennung des Prädiabetes.
Zbl. Gynäk. 85 1311-1317 (1963)
- 54 Fischer A.E. and R.E. Moloshok Diabetic and prediabetic Pregnancies with spezial Reference to the Newborn
J. Pediatr. 57 704 (1960)
- 55 Barnes P.H. Prediabetes and Pregnancy
Canad. Med. Assn. J. 89 301-03 (1963)
- 56 Szinnyai M. and R. Hunka Nachuntersuchungen der Mütter übergroßer Kinder bezüglich Prädiabetes.
Zbl. Gynäk. 30 1184 (1956)

- 57 Hagbard L. Pregnancy and diab. mell; clinical study
Acta obstet. Gynec. Scand 35 (suppl. 1) 1-180
(1956)
- 58 Batarino P. und Polidramnos et stato prediabetico, Studio a
A. Capodaqua distanza del metabolismo glucido in donne con
prepresso polidramnos. Minerva ginec. 9 (1957) 110
Ref. Ber. gynäk. 62 (1957) 244
- 59 Boermann und Das Hormon (Organon, Oss Holland Juni 1957
Hoet J. P. Med. Welt 2 1801 (1960)
- 60 Mestwertdt G. Zur Frage d. Schnittentbind. b. diab. Schwan-
geren.
Geb. h. und Frauenhk. 12 673-683 (1952)
- 61 Miller H. C. The Effect of Diabetic and Prediabetic
Pregnancies on the Fetus and Newborn Infant
J. Pediat. 29 455 (1946)
- 62 Jackson W. P. U. Maternal Prediabetes as a cause of the inex-
and N. Woolf plained stillbirth
Diabetes 7 46 (1958)
- 63 Venning E. H. Excretion of various hormone metabolites in
normal pregnancy.
Obstet. a. Gynec. Survey 3: 661 (1948)
- 64 van Beek Vortrag 3. Symp. Dtsch. Ges. Endocrin. Bonn 1955
- 65 van Beek Autopsy findings in stillbirths and neonatal deaths
suggesting maternal diabetes, presented at the
first Congress of the Int. diab. Fe., Leyden,
The Netherlands Juli 1952
- 66 Davalos R. A. C., Preliminary Observations on Subjects with
J. B. Cantfield, prediabetes.
S. B. Rees, Diabetes 12 508-518 (1963)
O Lozanocastaneda,
S. Naldjian and
A. Marble
- 67 Ditschuneit H., Über die Seruminsulinwirkung bei Stoffwechsel-
E. F. Pfeiffer, gesunden und bei Diabetikern.
R. Cuendet, Fortschritte der Diabetesforschung.
H. Kolb, Ch. Wahl I. Symposium d. Dtsch. Diab. Komitees Okt. 62
and W. H. Rott Düsseldorf
- 68 Nestwertdt I. Symp. d. Dtsch. Diab. Komitees Okt. 62 Düssel-
dorf, Fortschritte d. Diabetes-Forschung 154-161
- 69 Bomskow Chr. HVL, Thymus und Kohlenhydratstoffwechsel
Erg. inn. Med. 62 664 (1942)

LEBENS LAUF

Am 17. 5. 1935 wurde ich als Tochter des verstorbenen Kaufmanns Walter Kempe und seiner Ehefrau Isolde in Sofia geboren, wo meine Eltern vorübergehend lebten.

Meine Schulzeit beendete ich 1953 mit der Reifeprüfung an der Oberschule Dresden-Ost. Anschließend besuchte ich in München die Staatliche Lehranstalt für medizin. -techn. Assistentinnen, die ich 1956 mit dem Examen abschloß.

Nach dreijähriger praktischer Arbeit immatrikulierte ich mich an der Universität München für das Medizinstudium. Die vorklinischen und klinischen Semester absolvierte ich in München.

Ärztliche Vorprüfung: 16. 4. 1962.

Das medizinische Staatsexamen bestand ich am 15. 12. 1965.

